

УДК 615.03:616.711-002

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-202-211>

## Планирование программы клинических исследований препаратов для лечения аксиального спондилоартрита

Д. В. Горячев

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

**Резюме.** В последнее десятилетие критерии диагностики и классификация спондилоартритов претерпели существенные изменения. Появление новых диагностических методов и накопление информации по прогнозу исхода заболевания привели к выделению отдельной группы спондилоартритов — аксиального спондилоартрита. Выделение этого заболевания связано со специфическими механизмами его развития и высокой социальной значимостью. Разработка лекарственных препаратов, применяющихся при терапии больных аксиальным спондилоартритом, имеет ряд особенностей, что требует подготовки специальных рекомендаций для проведения клинических исследований лекарственных препаратов. Цель работы — формирование методического подхода к проведению клинических исследований и оценке эффективности и безопасности лекарственных средств для системного лечения аксиального спондилоартрита. Для гармонизации экспертной оценки результатов национальных и зарубежных клинических исследований работа была проведена с учетом требований/рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам по планированию клинических исследований лекарственных препаратов для лечения аксиального спондилоартрита. В работе выделены этапы клинических исследований, определены критерии оценки эффективности для каждого из этапов. Охарактеризованы методы и инструменты анализа конечных точек клинических исследований, необходимых для оценки влияния терапевтических воздействий. Описаны особенности дизайнов клинических исследований и длительность их проведения. Выделены задачи поисковых и подтверждающих клинических исследований. Рассмотрены цели лечения, показатели результатов лечения. Результаты исследования целесообразно использовать при разработке рекомендаций по программе клинического изучения новых препаратов для лечения аксиального спондилоартрита.

**Ключевые слова:** клиническое исследование; аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; первичная конечная точка; биологические лекарственные препараты; оценка эффективности и безопасности

**Для цитирования:** Горячев ДВ. Планирование программы клинических исследований препаратов для лечения аксиального спондилоартрита. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(3):202–211. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-202-211>

**Контактное лицо:** Горячев Дмитрий Владимирович; [gorachev@expmed.ru](mailto:gorachev@expmed.ru)

## Planning a Clinical Trial Programme for Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis

D. V. Goryachev

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract.** The criteria for diagnosis and classification of spondyloarthritides (SpAs) have undergone significant changes over the past 10 years. The emergence of new diagnostic methods and availability of new information on the prognosis of the disease outcome made it possible to distinguish a separate group of SpAs—axial SpA. Axial SpA is distinguished as a separate disease due to its high social significance, and special mechanisms of its development. The development of medicinal products for the treatment of axial SpA has some specific features, which requires preparation of specific recommendations for conducting clinical trials of such products. The aim of the study was to elaborate a methodological approach to clinical research and evaluation of efficacy and safety of medicinal products for systemic treatment of axial SpA. The study took into account the requirements/recommendations of the European Medicines Agency for planning clinical trials of medicinal products for the treatment of axial SpA, in order to streamline evaluation of national and foreign clinical trial results. The paper identifies the main stages of clinical trials, and proposes criteria for assessing product efficacy at each stage. It defines methods and tools for assessing clinical trial endpoints, which are necessary for evaluation of treatment effects. The paper describes specific aspects of clinical trial designs and their duration, and identifies the objectives of exploratory and confirmatory clinical trials. It also reviews treatment goals and treatment outcome evaluation. The study results could be used in elaboration of recommendations for clinical research of new medicinal products for axial SpA.

**Key words:** clinical trial; axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; primary endpoint; biological medicinal products; efficacy and safety assessment

**For citation:** Goryachev DV. Planning a clinical trial programme for medicinal products for the treatment of axial spondyloarthritis. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(3):202–211. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-202-211>

**Corresponding author:** Dmitry V. Goryachev; [gorachev@expmed.ru](mailto:gorachev@expmed.ru)

Спондилоартриты — это группа заболеваний, характеризующихся общими клиническими и генетическими признаками, в которую включают анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит, артрит/спондилит с воспалительным заболеванием кишечника, реактивный артрит, а также недифференцированный артрит. Наиболее характерным фактором риска, общим для этих заболеваний и связанным с генетическими особенностями пациентов, является присутствие в крови человеческого лейкоцитарного антигена HLA-B27 [1].

АС является наиболее распространенным подтипом аксиального спондилоартрита. Как правило, АС развивается медленно, диагноз в среднем устанавливают спустя 8 лет с начала заболевания. Для диагностики используют Модифицированные Нью-Йоркские классификационные критерии 1984 г. (mNY) [2], включающие наличие рентгенологических признаков сакроилеита. Однако установлено, что тяжесть заболевания пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСПА) не зависит от наличия рентгенологических признаков сакроилеита [3]. В 2009 г. Международное общество по изучению спондилоартритов (Assessment in SpondyloArthritis International Society, ASAS) предложило критерии, которые позволяют диагностировать аксСПА в большей популяции на более ранних сроках заболевания, нежели при использовании критериев mNY. Диагноз «нерентгенологический аксСПА» может быть установлен по наличию клинических признаков аксСПА в сочетании с носительством HLA-B27 [4].

АксСПА представляет собой хроническое воспалительное заболевание, которое затрагивает в первую очередь крестцово-подвздошные суставы и осевой скелет. Распространенность аксСПА среди европейского населения (включая АС и нерентгенологические формы) достигает 0,4%, частота АС оценивается в ~75% от общего числа аксСПА. Хотя АС чаще встречается у мужчин (соотношение мужчин и женщин оценивается в 2:1—3:1), женщины несколько чаще страдают нерентгенологическим аксСПА. АксСПА, как правило, имеет более тяжелое течение у мужчин, у которых в патологический процесс чаще вовлечен позвоночник [5].

Первая манифестация аксСПА обычно возникает в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте (средний возраст начала заболевания 26 лет) и редко — после 45 лет. Клинические проявления включают боль в пояснице с преобладанием ночных болей, утреннюю скованность и нарушение физической функции. Могут возникать боль в груди, боль и отек периферических суставов и внесуставная болезненность, а также некоторые внесуставные проявления (передний увеит, псориаз, воспалительные

заболевания кишечника). Возможны нарушения сердечной проводимости, развитие заболеваний аортального клапана или почек, главным образом в форме вторичного почечного амилоидоза.

АксСПА сопровождается выраженным болевым синдромом и приводит к инвалидизации пациента. Функциональные ограничения связаны с воспалением на ранних стадиях заболевания, они усиливаются с течением заболевания из-за образования новой костной ткани. В целом большинство пациентов способны поддерживать функциональную работоспособность, однако у некоторых пациентов заболевание прогрессирует, и в молодом возрасте развивается анкилоз. Достоверных прогностических параметров, кроме раннего рентгенологического прогрессирования, не существует, но мужской пол, признаки воспаления, выявляемые методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и поражение тазобедренного сустава на ранних сроках течения заболевания связаны с неблагоприятным прогнозом [6].

Согласно клиническим рекомендациям, первую линию терапии при аксСПА составляют физиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)<sup>1</sup>. Физиотерапия способствует увеличению подвижности позвоночника, уменьшению болевого синдрома и скованности. НПВП используют для контроля боли с хорошим эффектом у 50—70% пациентов с аксСПА. Таким образом, благодаря высокой симптоматической эффективности и возможному болезнью-модифицирующему действию НПВП считаются препаратами выбора для большинства пациентов с аксСПА. Если длительная терапия НПВП удовлетворительно переносится, то эти препараты обычно сохраняют в качестве фоновой терапии у пациентов с неполным ответом [6].

При воспалении крестцово-подвздошных или периферических суставов может быть рекомендовано внутрисуставное введение кортикостероидов. Традиционные болезнью-модифицирующие антиревматические препараты ограниченно применяются для лечения аксСПА за исключением сульфасалазина, который продемонстрировал некоторое влияние на протекание периферических заболеваний и внесуставные проявления, однако доказательств его положительного эффекта при тяжелом заболевании или у пациентов с существенным поражением позвоночника не получено [7]. Лечение биологическими лекарственными средствами (например, антитела к фактору некроза опухолей (анти-ФНО), антитела к интерлейкину-17 (анти-ИЛ-17)) рекомендуется пациентам

<sup>1</sup> Насонов ЕЛ, ред. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.

с персистирующей высокой активностью заболевания, несмотря на традиционное применение НПВП и физиотерапии.

Цель работы — подготовка рекомендаций по клиническим исследованиям и оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов для системного лечения аксСПА.

За рубежом единственный формализованный свод требований к проведению клинических исследований (КИ) препаратов для лечения аксСПА принят только Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА). Это руководство стало основой рекомендаций по объему и дизайну исследований в программе разработки рассматриваемых препаратов<sup>2</sup>. Хотя данные рекомендации касаются разработки новых препаратов, принципиальные аспекты отбора пациентов для КИ актуальны и для планирования исследований воспроизведенных и биоаналогичных препаратов. Вопросы необходимой численности выборки пациентов для включения в КИ биоаналогичных препаратов для лечения АС рассмотрены в более ранних статьях [8].

Современные терапевтические подходы и подходы к классификации АС в Российской Федерации базируются на стратегиях, разработанных ведущими ревматологическими организациями: Американской коллегией по ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) и Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism, EULAR), в состав которых входят и российские специалисты. Таким образом, выработка согласованной позиции, в частности, по отношению к объему КИ, является важным шагом развития национальных регуляторных требований и создания руководства по проведению клинического изучения препаратов для лечения ревматических заболеваний на территории стран — членов Евразийского экономического союза.

#### ВЫБОР ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

АС и нерентгенологический аксСПА представляют собой формы аксСПА, единственным дифференцирующим клиническим признаком которых является наличие или отсутствие рентгенологического сакроилеита. У значительной части пациентов с аксСПА, диагноз которых не был подтвержден рентгенологически, в течение длительного времени заболевание не прогрессирует до АС даже при сохранении активности патологического процесса [3]. Таким образом, предпочтительно, чтобы разрабатываемые препараты демонстрировали эффективность и безопасность как при терапии АС, так и в случае пациентов с неподтвержденным рентгенологически аксСПА.

Отбор пациентов для включения в КИ проводится в соответствии с общепринятыми классификационными критериями (возраст, пол, ограничение по функции почек и т. д.). Обе группы пациентов (аксСПА и АС) могут быть изучены в одном исследовании при условии, что каждая группа количественно репрезентативна, что позволит провести анализ подгрупп, а также оценить согласованность с результатами исследования в целом для обеих групп.

**Анкилозирующий спондилит.** Общепринятыми критериями диагностики АС являются критерии mNY, характеризующиеся высокой специфичностью. Одним из основных признаков заболевания, согласно критериям, является симметричный сакроилеит [2].

**Нерентгенологический аксСПА.** Группу заболеваний, охватываемую термином «нерентгенологический аксСПА», определяют критерии ASAS 2009 г. [4]. Эти критерии были приняты для отбора в КИ пациентов, имеющих боли в спине воспалительного генеза и диагноз аксСПА. Основным недостатком критериев ASAS является высокая частота некорректного диагностирования нерентгенологического аксСПА при наличии специфических изменений, обнаруженных методом МРТ [9]. Таким образом, пациенты могут быть включены в КИ препаратов для терапии аксСПА только в случае обоснованного исключения других заболеваний.

Могут быть введены дополнительные ограничения отбора пациентов для КИ. Так, например, в исследование могут быть включены только пациенты с объективными признаками воспаления, установленными независимой централизованной оценкой МРТ, и повышением уровня СРБ, которое не может быть объяснено иными, кроме аксСПА, причинами. Уровень СРБ является важным маркером отбора пациентов, отвечающих на терапию НПВП или анти-ФНО.

**Исходная характеристика исследуемой популяции.** Пациенты, включенные в КИ, должны быть должным образом охарактеризованы, в том числе должны быть указаны демографические характеристики, продолжительность заболевания с момента постановки диагноза и появления симптомов, предшествующая и сопутствующая терапия, диагностические действия, предпринятые перед включением пациентов в КИ (например, проведение скрининга, позволяющего выявить латентный туберкулез), сопутствующие заболевания, в том числе специфические заболевания, связанные с аксСПА (передний увеит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника или сердечно-сосудистые заболевания — нарушения проводимости, поражение клапанов сердца).

<sup>2</sup> Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of axial spondyloarthritis. EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev.1, Corr 1\*.

Для выявления субпопуляций с различными соотношениями «польза — риск» исследуемого препарата могут быть учтены дополнительные параметры, например тяжесть и степень заболевания, активность заболевания, вовлечение спинного мозга и периферических суставов, отсутствие ответа на предыдущую терапию.

Пациенты должны быть охарактеризованы в зависимости от ответа на предыдущую терапию аксСПА. Целевыми группами пациентов, которые могут быть включены в КИ, являются группы пациентов, ранее не получавших / получавших биологические лекарственные препараты. Включение в группу, в которую входят пациенты с отсутствием или недостаточностью ответа на НПВП (наивные по отношению к терапии биологическими лекарственными препаратами), либо в группу с недостаточностью ответа на один или несколько биологических препаратов требует строгой фиксации отсутствия ответа с указанием препарата, его дозы и продолжительности лечения.

Активность заболевания на момент включения пациента в исследование следует отличать от степени повреждения тканей и функциональной недостаточности или инвалидности пациента. Активность заболевания оценивают с помощью валидированных шкал BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) или ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) с учетом оценки степени проявления таких симптомов заболевания, как боль или скованность. Оценка заболевания пациентами может также осуществляться с помощью числовых рейтинговых шкал [10].

Для повышения объективности фиксации ответа на лечение в КИ включают пациентов, активность заболевания которых заметно выражена ( $BASDAI \geq 4$  или  $ASDAS \geq 2,1$  и оценка ночной/спинальной боли по рейтинговой шкале оценки (Numeric Rating Scale for Pain (NRS) или визуальной аналоговой шкале (ВАШ)  $\geq 4$ ). До начала исследования следует определить предполагаемую длительность активной фазы заболевания, определить начальный уровень показателей, которые впоследствии могут быть использованы для контроля эффективности исследуемого препарата (концентрации маркеров воспаления, таких как СРБ или скорость оседания эритроцитов (СОЭ), наличие признаков воспаления по данным МРТ и др.).

Тяжесть заболевания определяется и такими параметрами, как степень необратимого структурного повреждения, вовлечение в патологический процесс периферических суставов и других органов, сопутствующие заболевания и невосприимчивость к предыдущему лечению. В настоящее время не существует комплексной системы оценки степени тяжести заболевания, учитывающей одновременно все отмеченные элементы.

Сопутствующее лечение аксСПА должно быть приостановлено до рандомизации пациентов, получающих постоянную дозу исследуемого препарата в течение достаточного периода времени.

Целесообразно провести анализ клинически наиболее значимых подгрупп с учетом известных прогностических факторов. Для снижения риска дисбаланса прогностических факторов, таких как предшествующее применение биологических лекарственных средств и/или степень активности, и/или наличие или отсутствие объективных признаков воспаления, определяемых методом МРТ и/или уровнем СРБ в крови, рекомендуется использовать стратифицированную рандомизацию. При возможности следует рассмотреть стратификацию отдельных популяций по наличию АС и нерентгенологического аксСПА.

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Цели терапии аксСПА можно классифицировать следующим образом:

- снижение выраженности симптомов и признаков заболевания, таких как боль и скованность;
- улучшение физической функции;
- замедление или предотвращение структурных повреждений.

Основная конечная точка эффективности будет зависеть от механизма действия препарата и предполагаемой терапевтической цели.

Ключевыми релевантными конечными точками во всех группах пациентов аксСПА являются снижение выраженности симптомов и признаков заболевания, а также улучшение/поддержание физической функции<sup>3</sup>. Клинические аспекты могут быть оценены по отдельности или комплексно с использованием индексов, позволяющих выполнять оценку нескольких признаков одновременно. Следует отметить, что при использовании комбинированных индексов в качестве первичных или вторичных конечных точек приемлемы только валидированные составные конечные точки. Критерии ответа должны быть адекватно обоснованы, выбраны до начала исследования, а их пороговые значения должны быть заранее определены.

### ПЕРВИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

В КИ может быть использована оценка по критериям ASAS (ASAS 20, ASAS 40), которые определяются как улучшение не менее чем на 20 или 40% соответственно, по крайней мере трех из следующих параметров: общая оценка состояния пациента, оценка боли, физическая функция и утренняя скованность, воспаление (при условии отсутствия ухудшения по другим признакам) [11, 12]. В КИ

<sup>3</sup> Насонов ЕЛ, ред. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.



ряда препаратов в качестве достаточной первичной конечной точки была принята доля пациентов, достигших ответа по критериям ASAS 20. Более выраженный клинический ответ, например критерии ASAS 40, рекомендуется использовать в качестве первичной конечной точки в КИ биологических лекарственных средств или препаратов новых терапевтических классов [13, 14].

Другие валидированные и общепринятые методы оценки активности заболевания и физической функции предполагают использование индекса активности ASDAS. Чтобы облегчить интерпретацию клинической значимости наблюдаемого эффекта, предпочтение отдается анализу частоты тех или иных ответов, а не оценке средних значений абсолютных изменений, однако в оценке результатов исследования следует предусмотреть и то, и другое. В зависимости от значения показателя ASDAS заболевание квалифицируют по четырем степеням активности: неактивное (ASDAS < 1,3), низкое (от  $\geq 1,3$  до <2,1), высокое (от  $\geq 2,1$  до  $\leq 3,5$ ) и очень высокое (>3,5). Для демонстрации улучшения могут быть использованы пороговые показатели ASDAS-CII (ASDAS — Clinically Important Improvement) — снижение от исходного уровня ASDAS на  $\geq 1,1$ , и ASDAS-MI (ASDAS — Major Improvement) — снижение от исходного уровня ASDAS на  $\geq 2,0$  [15].

По мере появления новых эффективных методов лечения аксСПА в качестве цели терапии все чаще рассматривают ремиссию заболевания. КИ препаратов для терапии аксСПА ориентируются на достижение частичной ремиссии или низкой активности заболевания (критерии достижения: ASDAS < 1,3 (активность заболевания отсутствует), ASDAS < 2,1 (низкая активность заболевания), ASAS  $\leq 2$  (частичная ремиссия), BASDAI < 3), поскольку критерии полной ремиссии в настоящее время не определены и достижение полной ремиссии не может рассматриваться в качестве реалистичной цели<sup>4</sup>.

#### ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

**Интегральные оценки.** BASDAI — индекс, включающий оценку пациентами боли, дискомфорта, скованности и усталости. Количество пациентов, клинический ответ которых характеризуется улучшением балла BASDAI по крайней мере на 50%, может использоваться для оценки потенциальной пользы фармакотерапии [16].

Другими вторичными конечными точками могут быть отдельные компоненты оценки ASAS, а также оценки основных симптомов заболевания, включая боль и физическую функцию. Дополнительными

конечными точками могут быть критерии ASAS 20, 40, ASAS 5/6, а также количество болезненных суставов и припухших суставов (изменение от исходного уровня), если они не выбраны в качестве первичных конечных точек [17].

**Подвижность позвоночника.** Индекс ASAS не включает оценку подвижности позвоночника, которая является важным параметром эффективности препарата при терапии аксСПА. Таким образом, если в качестве первичной конечной точки выбран индекс ASAS, то он должен быть дополнен оценкой подвижности позвоночника в качестве вторичной конечной точки.

**Оценка пациентом собственного состояния и качества жизни.**

**Маркеры острой фазы воспаления.** Несмотря на то что уровень СРБ или СОЭ могут характеризовать активность заболевания и его прогноз, данные, подтверждающие обоснованность их использования в качестве суррогатных конечных точек для оценки эффективности лечения аксСПА, отсутствуют. У части пациентов высокая активность заболевания не сопровождается лабораторными изменениями [10]. В то же время уровень СРБ считается важным показателем, используемым при диагностике активного заболевания.

**Периферические суставы и энтезы.** У пациентов с поражениями энтезов и периферических суставов оценивают эффективность препаратов по отношению к уменьшению проявлений этих клинических симптомов.

**Внесуставные проявления.** Учитывая распространенность внесуставных проявлений спондилоартрита (увеит, воспалительные заболевания кишечника и псориаз), следует документировать анамнез и наличие этих проявлений и регистрировать их новое возникновение или усиление.

**Структурные изменения костной ткани.** Связь между воспалением и формированием новой костной ткани при аксСПА остается неясной, поскольку даже у пациентов, имеющих хороший ответ на лечение, могут быть отмечены рентгенологические признаки развития заболевания. На сегодняшний день в рандомизированных контролируемых КИ не продемонстрировано значимого влияния препаратов на предотвращение и торможение развития остеодеструктивных или остеопролиферативных изменений. Таким образом, предотвращение структурных повреждений считается возможной конечной точкой, подлежащей оценке, но не обязательной для подтверждения. Рекомендуется систематически отслеживать действие препаратов на структурные изменения во всех КИ, в том числе направленных на подтверждение влияния препарата на иные симптомы.

<sup>4</sup> Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of axial spondyloarthritis. EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev.1, Corr 1\*.

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ

**Воспалительная боль** является основным симптомом аксСПА и оценивается пациентом самостоятельно с помощью шкалы ВАШ [17]. Пациент оценивает болезненные ощущения за недавний период (например, прошлая неделя или последние 48 ч) и отдельно боль в ночное время. Также для оценки боли применяется индекс активности BASDAI, характеризующий состояние пациента в течение последней недели, в том числе: боль, локализованную в области шеи, спины, бедер; общий уровень боли/отека в суставах, локализованных вне шеи, спины, бедра; общий дискомфорт любых областей, чувствительных к прикосновению или надавливанию. Оценку боли в спине и периферической боли/отека также можно выполнить, используя критерии ASDAS.

**Подвижность позвоночника.** Важным симптомом аксСПА является утренняя скованность позвоночника, уменьшающаяся при движении. Индекс BASDAI позволяет оценить ригидность путем оценки пациентом интенсивности утренней скованности по шкале ВАШ или числовой шкале измерения боли NRS, а также продолжительность периода скованности с момента пробуждения. Состояние оценивается за предшествующую неделю. Утреннюю скованность также можно оценить с помощью ASDAS.

**Физическая функция.** Наиболее часто используемым инструментом оценки функционального статуса является опросник BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (функциональный индекс AC)<sup>5</sup>. Считается, что по сравнению с другими инструментами BASFI позволяет лучше отразить изменение состояния пациента и наиболее прост в использовании [18].

**Общая оценка состояния пациента** производится с помощью шкалы ВАШ.

**Подвижность позвоночника.** Основным клиническим проявлением поражения при аксСПА является нарастающее ограничение подвижности всех отделов позвоночника. На коротком промежутке времени изменения подвижности позвоночника обнаружить затруднительно, хотя часто этот показатель в большей степени отражает тяжесть заболевания, чем продолжающееся воспаление. Наиболее применяемыми инструментами для оценки подвижности являются экскурсия грудной клетки, модифицированный тест Шобера, боковое сгибание позвоночника и определение симптома Форестье (измерение расстояния от затылка до стены при положении человека стоя, прикасаясь пятками, туловищем и головой к стене), однако они характеризуются существенной изменчивостью результатов и невысокой надежностью.

Приемлемым методом оценки подвижности позвоночника и функции тазобедренного сустава является метрологический индекс анкилозирующего спондилита BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). При использовании индекса BASMI дополнительно может быть измерена экскурсия грудной клетки [10, 19].

**Структурные изменения костной ткани.** Оценка остеодеструктивных и остеопролиферативных изменений и их прогрессирования основана на методах лучевой диагностики (стандартная рентгенография, МРТ в режиме T1, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, количественная компьютерная томография). При оценке необходимо дифференцировать острые и хронические процессы.

Наиболее предпочтительными валидованными и чувствительными методами оценки радиологических изменений являются модифицированный индекс SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) и RASSS (Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score) [20].

В системе подсчета баллов SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) учитывают 6 наиболее сильно пораженных позвоночно-двигательных сегментов, хотя оценивают воспалительные процессы во всех отделах позвоночника. Оценку степени воспаления проводят в трех измерениях по трем последовательным сагиттальным срезам обнаруженного участка поражения в режиме последовательной инверсии-восстановления спинного эха (Short Tau Inversion Recovery, STIR) и усилением сигнала T1 гадолинием пентатом в каждом из квадрантов. Оценку в баллах выполняют на дихотомической основе (1 — наличие; 0 — отсутствие) и повторяют для каждого из 3 последовательных сагиттальных срезов. Дополнительные баллы начисляют в случае наличия на каждом из сагиттальных срезов поражения с высокой интенсивностью МРТ-сигнала (сравнимой с сигналом, получаемым от цереброспинальной жидкости) в любом позвоночно-двигательном сегменте и повреждений с непрерывной глубиной  $\geq 1$  см, начинающихся от боковой пластины.

Метод SPARCC имеет преимущества с точки зрения надежности, в то время как альтернативный метод ASspiMRI-a (Ankylosing Spondylitis Spine MRI Score for Activity) и его модификация Berlin предпочтительнее для общей характеристики воспалительных процессов, протекающих в позвоночнике. Период времени, необходимый для оценки минимально значимых изменений, составляет не менее 24 недель [21].

Рентгенограммы должны быть сделаны в фиксированные и заранее определенные моменты времени и оценены, по крайней мере, двумя специалистами, ослепленными в отношении распределения

<sup>5</sup> <https://revmatolog34.ru/patsientam/indeksy/indeks-basfi>

пациентов по виду лечения, хронологической последовательности рентгенограмм и первоначальной оценки другим специалистом. Следует оценить средние изменения исходной оценки.

Полученные методом МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных суставов результаты не могут быть выбраны в качестве первичной конечной точки, поскольку метод не полностью валидирован для оценки изменений в динамике. Однако этот метод может быть использован для оценки наличия и последствий воспаления, особенно на до-рентгенологической стадии заболевания. Оценку, сделанную методами лучевой диагностики, необходимо дополнять демонстрацией влияния препарата на клинические признаки замедления или предотвращения структурного повреждения (т. е. влияния на подвижность позвоночника) [22].

**Периферические суставы и энтезы.** Влияние препарата на процессы в периферических суставах может быть определено путем оценки изменения количества припухших или болезненных суставов. Оценка зависит от степени вовлечения суставов и представляет собой суставной индекс, суммирующий оценку состояния 44 суставов (число болезненных и число припухших суставов). Для оценки энтезопатии было разработано несколько индексов, в том числе MASES (Maastricht AS Enthesitis Score), основанный на анализе 13 локализаций. Также могут применяться и другие валидированные методы оценки, учитывающие большие количества областей энтезов [23].

**Качество жизни (QoL)** может оцениваться как с помощью специализированных шкал, например ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire) [24], ASAS Health Index (ASAS Health Index Assessment of Spondyloarthritis international Society Health Index)<sup>6</sup>, так и с помощью общих инструментов, например SF-36 (36-Item Short Form Survey)<sup>7</sup>, FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue)<sup>8</sup>, EQ-5D (EuroQoL Group questionnaire)<sup>9</sup> или WPAI-GH (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire)<sup>10</sup>. Использование последних может дать дополнительную информацию об эффективности препарата [19].

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

**Фармакокинетика.** Исследования фармакокинетики обычно проводят в соответствии с общими принципами, которые отражены в соответствующих международных руководствах (см., например,<sup>11</sup>).

**Фармакодинамика.** Фармакодинамические свойства лекарственного средства должны быть исследованы в соответствии с существующими рекомендациями<sup>12</sup>.

**Взаимодействия.** Должны быть проведены исследования взаимодействия с препаратами, которые могут применяться в клинической практике совместно с исследуемым препаратом (например, НПВП, синтетические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты).

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Поисковые исследования.** Рекомендации по дозированию препаратов для лечения аксСПА, основанные на исследованиях их применения при иных ревматических заболеваниях, имеют ограниченную ценность, поскольку терапия различных заболеваний требует назначения препаратов в разных дозах (например, при воспалительных заболеваниях кишечника препараты назначаются в более высоких дозах). Таким образом, необходимо выполнение специфических исследований «доза — ответ» при аксСПА, в том числе в группах пациентов с различными характеристиками (например, активность заболевания, масса тела, длительность патологического процесса).

При выполнении поисковых КИ рекомендуется проведение плацебо-контролируемых параллельных исследований. Для оценки критериев эффективности терапии в краткосрочных исследованиях (12–24 недели) используются составные индексы ASAS 20 или 40 [12, 13].

**Подтверждающие исследования.** Традиционное лечение аксСПА заключается в применении НПВП в сочетании с физиотерапией, что обычно достаточно для контроля боли и улучшения физической функции у большинства пациентов. Новые препараты, относящиеся к терапевтическим классам, отличным от НПВП, изучают с целью возможности применения у пациентов, не отвечающих на терапию НПВП или плохо ее переносящих, наивных или не отвечающих на один или несколько биологических лекарственных препаратов. Пациенты, принимающие НПВП, но не достигающие необходимого контроля симптомов, должны продолжать терапию НПВП при условии сохранения стабильной дозы препарата до рандомизации. Особые требования к приему синтетических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов отсутствуют, поскольку их применение, как ожидается, будет ограничено при аксСПА.

<sup>6</sup> <https://www.asas-group.org/instruments/asas-health-index/>

<sup>7</sup> [https://www.rand.org/health-care/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form.html](https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html)

<sup>8</sup> <https://www.facit.org/measures/FACIT-F>

<sup>9</sup> <https://euroqol.org/>

<sup>10</sup> <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/work-productivity-and-activity-impairment-questionnaire-general-health-v2.0>

<sup>11</sup> Pharmacokinetic studies in man. 75/318/EEC. EMA; 1987.

<sup>12</sup> Руководство по общим вопросам клинических исследований. Приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11.



Любые изменения в сопутствующей терапии должны быть тщательно документированы, а влияние изменений терапии на результаты лечения должно быть проанализировано на основе заранее разработанного алгоритма оценки влияния сопутствующей терапии, например влияние дополнительных анальгетиков может потребовать расчета интенсивности боли по значению, полученному до момента приема дополнительного препарата.

**Пациенты с недостаточным ответом на НПВП (наивные по отношению к биологическим лекарственным препаратам).** Исследования — рандомизированные двойные слепые проводят в параллельных группах. Эффективность препаратов, применяемых с целью снижения выраженности клинических симптомов и активности заболевания или улучшения физической функции, устанавливают по результатам плацебо-контролируемых исследований, запланированных по принципу дополнения терапии (add-on) при условии сохранения терапии НПВП и физиотерапевтических процедур. Для оценки соотношения «польза — риск» при исследовании препаратов, относящихся к новым терапевтическим классам, может потребоваться сопоставление с активным препаратом сравнения (например, анти-ФНО). Рекомендуется провести исследование в трех группах (группа плацебо, группа изучаемого препарата, группа стандартного препарата для базисной терапии), особенно при включении в КИ пациентов, не получавших биологические препараты.

**Пациенты с недостаточным ответом на биологические лекарственные препараты.** Эффективность препаратов, направленных на уменьшение симптомов и снижение активности заболевания или улучшение физической функции, может быть установлена путем проведения рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах, которые могут быть запланированы по принципу дополнения терапии (add-on) (см., например, [13]). Альтернативой может быть активное контролируемое исследование превосходства или не меньшей эффективности, в котором пациенты в дополнение к сопутствующей традиционной терапии рандомизируются в группу получающих исследуемый препарат или в группу получающих иной известный биологический препарат (таким препаратом не может быть препарат, на который ранее не был получен адекватный ответ) [25].

**Отбор пациентов.** Эффективность биологических лекарственных препаратов может быть изучена отдельно в группах пациентов, не получавших и/или ранее получавших лечение, но не имевших достаточного ответа на применение этих препаратов.

Для определения популяции, чувствительной к препаратам, уменьшающим выраженность проявлений заболевания, необходим набор пациентов с достаточной степенью активности заболевания.

При отборе пациентов важно учитывать риски сохранения системного влияния препаратов, применяемых до периода рандомизации. С учетом этого пациенты, которые ранее получали биологический лекарственный препарат, могут быть рандомизированы только после соответствующего периода отмывки.

**Время оценки конечных точек.** Ожидается, что препараты для лечения аксСПА должны уменьшать проявления клинических симптомов и улучшать физическую функцию. Рекомендуются первичные конечные точки указаны выше и учитывают эту особенность. Оптимальное время достижения первичной конечной точки зависит от ожидаемого уровня ответа на лечение. В исследованиях препаратов, отличных от НПВП (например, анти-ФНО, других биологических препаратов), первичная конечная точка может быть оценена между 12 и 24 неделями с момента включения пациента в КИ.

Несмотря на то что эффективность препарата может быть продемонстрирована уже через 12–24 недели терапии, следует изучить сохранение эффекта в более длительных испытаниях (обычно не менее 1 года), поскольку АксСПА — хроническое заболевание и симптоматическое лечение может продолжаться в течение длительного периода.

Остаточное воспаление может привести к прогрессированию структурных повреждений, несмотря на адекватный контроль симптомов на краткосрочном периоде исследования. В связи с этим рекомендуется проводить мониторинг структурных изменений в течение длительного периода.

Особую информационную ценность представляет изучение возможности использования уменьшенной дозы, увеличенного интервала дозирования или прекращения лечения при сохранении контроля над заболеванием. Эти данные могут быть получены в пострегистрационной программе изучения препарата.

**Замедление или предотвращение структурных повреждений.** Подтверждающие исследования влияния на предотвращение структурных повреждений и нарушений функций, подвижность позвоночника и контроля инвалидности должны быть параллельными контролируемыми длительными (обычно не менее 2 лет) двойными слепыми плацебо-контролируемыми. Однако проведение длительных плацебо-контролируемых исследований может быть неприемлемым по этическим соображениям.

Пациенты с низкой активностью заболевания могут быть включены в длительное исследование при применении изучаемого препарата в дополнение к стандартной (НПВП и физиотерапия) терапии (add-on). Однако в некоторых случаях (например, частые/болезненные парентеральные введения) реализация длительного плацебо-контролируемого исследования также может быть затруднена.



С другой стороны, в данной популяции демонстрация предотвращения структурных повреждений может быть невозможной из-за медленного прогрессирования заболевания при его низкой активности.

Пациенты с высокой активностью заболевания не могут участвовать в плацебо-контролируемом исследовании в течение длительного периода при наличии эффективных методов лечения, отличных от терапии НПВП (например, применение биологических болезнь-модифицирующих препаратов), поэтому следует оценить возможность применения альтернативных дизайнов исследования. Возможной альтернативой может быть исследование с рандомизированной задержкой начала активного лечения. Различия между группами, имеющиеся в начале исследования, могут сохраняться в конце двух- или трехлетнего периода проведения КИ.

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**Специфические нежелательные реакции.** К моменту регистрации лекарственного препарата должна быть получена достаточная информация о его безопасности. Полезным дополнением могут быть данные о безопасности применения препарата, полученные в ходе исследований его применения по другим показаниям. Анализ данных должен быть направлен на изучение нежелательных реакций, связанных с механизмом действия конкретного лекарственного средства, или рисками, известными для класса веществ (например, для анти-ФНО и других биологических лекарственных средств такими реакциями могут быть развитие инфекционных заболеваний, злокачественные новообразования, реакции в месте инфузии или инъекции). Некоторые из специфических нежелательных реакций могут возникнуть после прекращения приема препарата, мониторинг таких реакций должен проводиться в течение длительного периода после окончания лечения.

При оценке безопасности потенциально токсичных препаратов желательно запланировать проведение исследований методами, позволяющими с максимальной вероятностью выявить наиболее полный спектр нежелательных реакций. Дополнительно оценивают функции иммунной системы (например, по содержанию сывороточных иммуноглобулинов и лимфоцитов) и иммуногенность биологических препаратов.

**Долгосрочные побочные эффекты.** База данных по безопасности, представляемая для оценки нового препарата, должна быть достаточно большой, должен быть учтен механизм действия препарата и сопутствующие заболевания пациентов. В случае если аксСПА является дополнительным показанием к применению уже зарегистрированного препарата или препарата, исследуемого по другим показаниям

(например, ревматоидный артрит или псориатический артрит), данные о безопасности, полученные в ходе исследований по другим показаниям, могут рассматриваться как дополнительные при условии, что режим дозирования одинаков.

При проведении подтверждающих исследований эффективности, а также других исследований, специфичных для аксСПА, могут быть получены и данные по безопасности применения препарата. В связи с хроническим характером заболевания и необходимостью длительного лечения период наблюдения в КИ должен превышать 12 месяцев (например, 18–24 месяца).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Планирование клинических исследований препаратов, применяемых при терапии аксСПА, следует проводить с учетом классификации заболевания, существенно изменившейся за последние годы. Дизайн клинического исследования должен учитывать специфику, механизм действия инновационных препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний и особенности целевой популяции. Результаты анализа дизайнов клинических исследований препаратов, применяемых для лечения АС, а также международных рекомендаций показали, что длительность терапии в подтверждающих клинических исследованиях в целом не может составлять менее одного года. Особое внимание следует уделять сопутствующей терапии и активной терапии в группе сравнения. Критерии эффективности препаратов охватывают широкий спектр характеристик и существенным образом связаны с оценкой функционального состояния пациентов.

Результаты исследования целесообразно использовать при разработке рекомендаций по программе клинического изучения новых препаратов для лечения аксиального спондилоартрита. Рекомендации, гармонизированные с требованиями ведущего регуляторного органа Европейского союза, позволят повысить качество проводимых клинических исследований и уровень взаимного признания международных и отечественных исследований.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**Конфликт интересов.** Д. В. Горячев является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП».

**Conflict of interest.** Dmitry V. Goryachev is a member of the Editorial Board of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, Гайдуклова ИЗ, Годзенко АА и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657–60. [Erdes SF, Bado-kin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–60 (In Russ.)) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-657-660>
2. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8. <https://doi.org/10.1002/art.1780270401>
3. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Румянцева ОА, Агафонова ЕМ, Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? *Терапевтический архив*. 2017;89(5):33–7. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, Rumyantseva OA, Agafonova EM, Smirnov AV, Erdes SHF. Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: Two stages of disease? *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(5):33–7 (In Russ.)) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789533-37>
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777–83. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.108233>
5. Wang R, Ward M. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):137–43. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000475>
6. Taurog J, Chhabra A, Colbert R. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563–74. <https://doi.org/10.1056/nejma1406182>
7. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD004800. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004800.pub3>
8. Горячев ДВ, Тельных ИО, Бунятян НД. Регуляторные подходы к оценке биоаналогов для лечения ревматических заболеваний. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(3):155–63. [Goryachev DV, Telnykh MYu, Bunyatyan ND. Regulatory approaches to evaluation of biosimilars for treatment of rheumatic diseases. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(3):155–63 (In Russ.))
9. Aouad K, Maksymowich W, Baraliakos X, Ziade N. Update of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(6):101628. <https://doi.org/10.1016/j.bberh.2020.101628>
10. Дубинина ТВ, Гайдуклова ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344–50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rumyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344–50 (In Russ.)) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-344-350>
11. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1876–86. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200108\)44:8%3C1876::aid-art326%3E3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200108)44:8%3C1876::aid-art326%3E3.0.co;2-f)
12. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Бунчук НВ. Ранний диагноз анкилозирующего спондилита: оценка критериев аксиального спондилоартрита, предложенных Международной рабочей группой по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS). *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(2):36–43. [Bochkova AG, Levshakova AV, Bunchuk NV. Early diagnosis of ankylosing spondylitis: assessment the criteria for axial spondyloarthritis, proposed by the International Working Group of the Assessment of SpondyloArthritis Society (ASAS). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):36–43 (In Russ.)) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1414>
13. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2534–48. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1505066>
14. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleischaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1340–7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210322>
15. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47–53. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138594>
16. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286–91. PMID: 7699630
17. Годзенко АА, Корсакова ЮЛ, Бадюкин ВВ. Методы оценки воспалительной активности и эффективности терапии при спондилоартритах. *Современная ревматология*. 2012;6(2):66–76. [Godzenko AA, Korsakova YuL, Badoikin VV. Methods for the evaluation of inflammatory activity and therapy efficiency in spondyloarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(2):66–76 (In Russ.)) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-730>
18. Landewé R, van Tubergen A. Clinical tools to assess and monitor spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(7):47. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0522-3>
19. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S47–58. <https://doi.org/10.1002/acr.20575>
20. Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, Landewé R, van de Bosch F, Dougados M, van der Heijde D. Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: should we use the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score (RASSS)? *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R14. <https://doi.org/10.1186/ar4144>
21. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, Hermann KG, Rudwaleit M, Østergaard M, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol*. 2007;34(4):862–70. PMID: 17407241
22. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Baraliakos X, Landewé R, Richards HB, et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(3):388–400. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key128>
23. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127–32. <https://doi.org/10.1136/ard.62.2.127>
24. Doward L, Spoorenberg A, Cook S, Whalley D, Helliwell P, Kay L, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):20–6. <https://doi.org/10.1136/ard.62.1.20>
25. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespes-silles E, Rahman P, et al. Efficacy and safety of Ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):599–611. <https://doi.org/10.1002/art.40753>

## ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Статья поступила 01.03.2021

После доработки 21.06.2021

Принята к печати 20.09.2021

Article was received 1 March 2021

Revised 21 June 2021

Accepted for publication 20 September 2021